



TITLE:

Human-specific adaptations in Vpu
conferring anti-tetherin activity are critical
for efficient early HIV-1 replication in vivo(
Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Yamada, Eri

CITATION:

Yamada, Eri. Human-specific adaptations in Vpu conferring anti-tetherin activity are critical for efficient early HIV-1 replication in vivo. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21022>

RIGHT:

許諾条件により本文は2019-03-26に公開

| | | | |
|---|--|-----|---------|
| 京都大学 | 博士（ 医学 ） | 氏 名 | 山 田 英 里 |
| 論文題目 | Human-specific adaptations in Vpu conferring anti-tetherin activity are critical for efficient early HIV-1 replication <i>in vivo</i> (<i>In vivo</i> で Vpu の抗 Tetherin 活性は HIV-1 複製の初期に重要である) | | |
| (論文内容の要旨) | | | |
| <p>I 型インターフェロン (IFN-I) は、ウイルス感染時に誘導され、それに対する免疫応答において重要な役割を果たすことが知られている。ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) 感染でも、複製を効率的に抑制することが細胞を用いた実験で証明されている。この阻害作用は、TRIM5、APOBEC3、SAMHD1 および Tetherin のような宿主因子を含むインターフェロン刺激遺伝子が誘導されることにより介される。 さらに、近年、MX2 および GBP5 のような IFN 誘導性グアノシントリホスファターゼが強力な HIV-1 の複製を阻害することが報告された。 一方、IFN 誘導性の宿主因子によって介される抗ウイルス効果を克服するために、HIV-1 および関連するレンチウイルスは、自身のタンパク質を進化させてきた。 例えば、アクセサリーウイルスタンパク質 U (Vpu) は、HIV-1 の感染細胞からの出芽ビリオンの効率的な放出を可能にするために Tetherin (BST2、CD317 および HM1.24 としても知られる) に拮抗する。</p> <p>また、Vpu は宿主因子 Tetherin に対する拮抗に加え、HIV-1 の受容体である CD4 のダウンモジュレーション、および NF-κ B 活性の阻害を含む、様々な免疫調節機能を発揮するアクセサリータンパク質である。</p> <p>以前、ヒト造血幹細胞を移植したヒト化マウスを用いて、Vpu が生体内で感染の急性期に効率的な HIV-1 増殖に重要な役割を果たすことが示された。しかし、Vpu が持つ様々な機能のうちのどれが生体内での HIV-1 複製にもっとも重要であるかは不明であった。この研究では、vpu の選択的変異体または完全欠損 HIV-1(実験株または臨床分離株)と野生型 HIV-1 をヒト化マウスに共接種し、野生型か変異体 HIV-1 のどちらが有意に増殖するか比較した。その結果、Vpu の抗 Tetherin 活性のみを欠失した変異体 HIV-1 が野生型に比べてほとんど増殖しなかった。つまりこの結果は、Vpu の強力な抗 Tetherin 活性が感染初期の効率的なウイルス増殖において重要な役割を果たすことを示している。さらに、感染したヒト化マウスにおける IFN-I シグナル伝達の遮断およびトランスクリプトーム解析で、個体での Tetherin 発現レベルが HIV-1 感染による IFN-I 応答によってさらにアップレギュレートされるが、基本的な Tetherin 発現レベルでも HIV-1 複製を抑制するのに十分であることを明らかにした。</p> <p>HIV-1 はチンパンジーを自然宿主とするサル免疫不全ウイルス(SIVcpz)由来であることが知られている。そこで、抗ヒト Tetherin 能を有するように変異させた SIVcpz 株を用いて同じ実験を行なった。その結果、興味深いことに、ヒト Tetherin を阻害できる変異を Vpu に獲得した SIVcpz 変異体は、ヒト Tetherin に拮抗できない野生株より生体内で効率的に増殖した。したがって、宿主因子 Tetherin がヒトへの SIVcpz の人畜伝染病伝達を成功させる上で重要な障壁となり、Vpu による抗 Tetherin 活性を獲得したことによって HIV-1 パンデミック株になり得たということが実証された。</p> | | | |

| |
|---|
| <p>これらの結果により、Tethein が生体内で HIV-1 複製を抑制する真の内因性エフェクターであり、Vpu の抗 Tetherin 活性は HIV-1 複製の最初期において、ウイルスが効率的に増殖するための重要な機能であることが明らかになった。</p> |
| <p>（ 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨 ）</p> <p>ヒト白血球造血を再構築するヒト化マウスモデルを用いて、ヒト免疫不全ウイルス 1 型(HIV-1)の Vpu タンパク質の宿主因子 tetherin への拮抗阻害作用が、感染最初期における効率的なウイルス増殖に必須であることを明らかにした。</p> <p>抗 tetherin 能、あるいは、NF-κB シグナル抑制能を欠失する Vpu 点変異導入変異体を作製し、野生型 HIV-1 とともにヒト化マウスに共感染させ、感染後に優位に増殖するウイルスの vpu 配列を検討した。その結果、Vpu の抗 tetherin 能のみが効率的な HIV-1 増殖に必須であった。</p> <p>また、ヒト tetherin の阻害活性を付与させたチンパンジーの免疫不全ウイルス(SIVcpz)の Vpu 変異体を作製し、野生型ウイルスとともにヒト化マウスに共感染させた。その結果、この変異体ウイルスのみが優位に増殖したことより、抗 tetherin 活性獲得が SIVcpz から HIV-1 へ適応進化する過程においてきわめて重要であった可能性を示した。</p> <p>さらに、HIV-1 感染と I 型インターフェロン(IFN-1)投与マウスのトランスクリプトーム解析により tetherin は IFN-1 誘導遺伝子群に包括されること、抗 tetherin 能欠失 Vpu 変異体ウイルスと野生型ウイルスの共感染マウスに、IFN-1 受容体のアンタゴニスト（IFN-1ant）投与実験を行い、IFN-1ant 存在下でもウイルス増殖には差異がなかったことを見出した。すなわち、tetherin の抗 HIV-1 能の発揮には IFN-1 の発現誘導は必要ないことを明らかにした。</p> <p>以上の研究は HIV-1 と宿主の内因性免疫分子との関連性及びウイルスの進化の一端の解明に貢献し、ウイルス研究に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 3 0 年 2 月 2 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p> |